



Hepatitis-B- und -C-assoziierte Glomerulonephritiden

Fehr, T ; Gaspert, A ; Varga, Z ; Bosshard, A ; Ambühl, P M

Abstract: Virale Hepatitiden sind häufig mit extrahepatischen Manifestationen assoziiert. Bei der Hepatitis B ist die membranöse Glomerulonephritis (GN) die häufigste histologische Diagnose. Im Rahmen der Hepatitis C wird vorwiegend eine membranoproliferative GN mit oder ohne gemischte Kryoglobulinämie beobachtet. Eine zentrale pathogenetische Rolle spielen Immunkomplexe (virale Antigene, antivirale Antikörper, bei Kryoglobulinämie auch Rheumafaktoren). Diese Komplexe werden in der Niere abgelagert und aktivieren Komplement, was schließlich zum Nierenschaden führt. Therapeutisch zentral ist die antivirale Therapie mit dem Ziel der Antigenelimination. Im Falle der Hepatitis B kann eine Therapie mit IFN durchgeführt werden, alternativ mit Lamivudin. Eine immunsuppressive Therapie steht eher im Hintergrund. Bei der Hepatitis C ist die Standardtherapie IFN in Kombination mit Ribavirin. Bei einer zusätzlichen Kryoglobulinämie besteht die Alternative einer Therapie mit Rituximab, bei schwerem Verlauf mit Plasmapherese, Steroiden und Cyclophosphamid. Bei vollständiger Elimination der Virusreplikation ist die Prognose dieser sekundären GN günstig

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11560-006-0054-y>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-156232>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Fehr, T; Gaspert, A; Varga, Z; Bosshard, A; Ambühl, P M (2007). Hepatitis-B- und -C-assoziierte Glomerulonephritiden. *Der Nephrologe*, 2(1):37-43.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11560-006-0054-y>

Hepatitis-B- und -C-assoziierte Glomerulonephritiden

Virale Hepatitiden, speziell die Hepatitis B und C im chronischen Verlauf, sind gehäuft mit extrahepatischen Manifestationen assoziiert [3], die unabhängig von der Grundkrankheit zu erheblicher Morbidität und auch Mortalität beitragen können. Unterschiede werden klinisch symptomatische von rein serologischen (Nachweis von Autoantikörpern) extrahepatischen Manifestationen. Die absolute Häufigkeit ist von Studie zu Studie unterschiedlich, ist aber allgemein bei der Hepatitis C deutlich höher als bei der Hepatitis B (Tab. 1). Unter den verschiedenen beteiligten Organen steht die Niere meist im Vordergrund. Im Rahmen der Hepatitis B ist die membranöse Glomerulonephritis (GN) mit nephrotischem Syndrom die häufigste histologisch gesicherte Diagnose, gefolgt von der membranoproliferativen GN und der Panarteriitis nodosa [5, 15]. Im Gegensatz dazu wird im Rahmen der Hepatitis C vorwiegend eine membranoproliferative GN mit oder ohne gleichzeitig bestehende gemischte Kryoglobulinämie und begleitendem nephritischem Syndrom diagnostiziert [24]. Eine IgA-Nephropathie kann bei Hepatitis B und C ebenfalls vorkommen.

Pathogenese der renalen Beteiligung

Die Pathogenese der hepatitisassoziierten Glomerulonephritiden ist noch nicht definitiv geklärt. Doch sowohl bei der Hepatitis B als auch bei der Hepatitis C scheinen zirkulierende Immunkomplexe, die in der Niere deponiert werden und dort

Entzündungsreaktionen mit Komplementaktivierung auslösen, involviert zu sein [5, 22]. Die gleichzeitige chronische Präsenz von Antigen und Antikörpern im Serum begünstigt die Immunkomplexbildung [13], und sorgfältige Studien haben die Assoziation mit der Virämie dokumentiert. Im Rahmen der Hepatitis B wurde mittels immunhistologischen Untersuchungen die Ablagerung von HBsAg, HBcAg und HBeAg in der glomerulären Basalmembran bei Patienten mit membranöser GN gezeigt (Review in [5]). Eine weitere Studie hat bei 41 von 43 Patienten (95%) mittels In-situ-Hybridisierung auch HBV-DNA nachgewiesen [16]. Ähnliche Studien liegen für die membranoproliferative GN im Rahmen der Hepatitis C vor, besonders wenn sie mit einer gemischten Kryoglobulinämie assoziiert ist.

Bei der gemischten Kryoglobulinämie zirkulieren Komplexe von Rheumafaktoren (IgM-Anti-IgG-Antikörper) und IgG im Serum.

Die gemischten Kryoglobulinämien können als Typ II (monoklonaler Rheumafaktor und polyklonales IgG) und als Typ III (Rheumafaktor und IgG polyklonal) klassifiziert werden. Kryoglobuline im Kontext einer HCV-Infektion enthalten zu über 90% Anti-HCV-Antikörper. Sorgfältige Analysen haben in diesen Komplexen HCV-Virionen (Antigen), Anti-HCV-Antikörper (IgG) und Rheumafaktoren nachgewiesen [1, 28, 30]. Experimentelle Modelle suggerieren, dass die repetitive Struktur von Virus-Anti-Virus-IgG-Komplexen die Aktivierung von B-Zellen und somit die Synthese von Rheumafaktoren begünstigt [12].

Neben Immunkomplexen dürften auch noch andere Mechanismen in der Pathogenese einer hepatitisassoziierten GN eine Rolle spielen, so zum Beispiel ein direkter zytopathischer Effekt der Hepatitisviren in der Niere oder virusinduzierte zelluläre und/oder humorale Immuneffektormechanismen (T-Zellen, Antikörper, Zytokine), die das Nierengewebe schädigen könnten [5]. Ein Beitrag solcher Mechanismen ist jedoch im Gegensatz zur Immunkomplexablagerung noch wenig gut dokumentiert. Speziell der Nachweis von viraler Replikation im extrahepatischem Gewebe, welche die Grundlage eines direkt zytopathischen Effektes wäre, hat sich als methodologisch sehr schwierig erwiesen [7].

In der Folge möchten wir anhand zweier Fallberichte das aktuelle Management von Patienten mit Hepatitis-B- und -C-assoziierten Glomerulonephritiden diskutieren.

HBV-assoziierte membranöse GN

Fallvignette

Ein 46-jähriger Patient (P.W.) wurde uns wegen ausgedehnter Beinödeme, Aszites und einer Gewichtszunahme von 19 kg zur weiteren Abklärung zugewiesen. Die Vorgeschichte des Patienten war mit Ausnahme einer Inguinalhernienoperation vor 8 Jahren unauffällig. In der Familienanamnese zeigte sich eine mütterlicherseits vererbte Zystennierenerkrankung, von der der Patient nicht betroffen ist. Die internistische Diagnostik ergab als mögliche Erklärung für den Aszites eine Leberzirrhose auf dem Boden einer replizierenden Hepatitis-B-Infektion (initiale Virämie 110.000.000 IE/ml). In der Le-

Tab. 1 Extrahepatische Manifestationen

	Chronische Hepatitis B [3, 9]	Chronische Hepatitis C [21, 24]
Häufigkeit	Klinisch: 16% Serologisch: 15% Kinder: häufig	Klinisch: 38% Serologisch: 74% Kinder: selten
Renal	<i>Häufig/typisch:</i> membranöse Glomerulonephritis <i>Selten:</i> Panarteriitis nodosa Membranoproliferative Glomerulonephritis Mesangial-proliferative Glomerulonephritis einschließlich IgA-Nephropathie	<i>Häufig/typisch:</i> membranoproliferative Glomerulonephritis mit/ohne Kryoglobulinämie <i>Selten:</i> membranöse Glomerulonephritis Fibrilläre Glomerulonephritis IgA-Nephropathie
Nichtrenal	Panarteriitis nodosa Thrombozytopenie Periphere Neuropathie Sicca-Syndrom Myalgien/Arthralgien	Gemischte Kryoglobulinämie Thrombozytopenie Periphere Neuropathie Lymphozytäre Sialadenitis Porphyria cutanea tarda B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom Hypothyreose und Diabetes mellitus

Tab. 2 Therapie von HBV- und HCV- assoziierten Glomerulonephritiden

	HBV-assozierte membranöse GN [5]	HCV-assozierte kryoglobulinämische membranoproliferative GN [18]
First-line-Therapie	PegIFNα (180 µg 1-mal pro Woche)	PegIFNα (180 µg 1-mal pro Woche) + Ribavirin (800–1200 mg/Tag, dosisadaptiert an Kreatininclearance)
Second-line-Therapie ^a	Lamivudin (100 mg/Tag) Andere antivirale Substanzen (Adefovir, Telbivudin) ^c Immunsuppression (Prednison u. a.) nur in Ausnahmefällen und nur in Kombination mit antiviraler Therapie	Rituximab (375 mg/m ² 1-mal pro Woche für 2–6 Wochen) Plasmapherese + Prednison + Rituximab oder Cyclophosphamid ^b
Allgemeine Maßnahmen	Antihypertensive und antiproteinurische Therapie (ACE-Hemmer, AT ₂ -Rezeptorblocker, Diuretika etc.) Therapie der Komplikationen des nephrotischen Syndroms (Hyperlipidämie, Hyperkoagulabilität, Hypogammaglobulinämie)	

^aBei Kontraindikation, Unverträglichkeit oder Therapieversagen der First-line-Therapie. ^bBei systemischer Vaskulitis, schwerem nephrotischem Syndrom, rasch progredientem Nierenversagen. Rituximab hat gegenüber Cyclophosphamid den Vorteil, dass es nicht zu einem Anstieg der HCV-Replikation führt. ^cEs liegen noch keine Daten dazu vor.

berbiopsie zeigte sich eine chronische Hepatitis mit geringer Aktivität, eine Portalfibrose (Ishak Score 3) und der Nachweis von HBV-Antigen, passend zu einer chronischen Hepatitis B.

Als Ursache der ausgedehnten Beinödeme und des Aszites wurde ein nephrotisches Syndrom (maximale Proteinurie im Verlauf 10 g/24 h, normale Nierenfunktion mit Kreatininclearance von 130 ml/min nach Cockcroft) mit Hypalbuminämie und Hyperlipidämie gefunden. Es wurde in der Folge eine Nierenbiopsie durchgeführt, deren Befunde in **Abb. 1** gezeigt sind. Lichtmikroskopisch fand sich eine nur diskret verdick-

te glomeruläre Basalmembran mit etwas irregulärer äußerer Oberfläche, einzelnen „Löchern“ und einzelnen Spikes (**Abb. 1a**). Elektronenmikroskopisch zeigten sich zahlreiche subepitheliale elektronendichte Depots mit unregelmäßiger Größe und Verteilung, Immunkomplexen bei einer membranösen GN entsprechend (**Abb. 1b**). Das unregelmäßige Verteilungsmuster sowie der zusätzliche Nachweis von mesangialen Depots (**Abb. 1c**) ist typisch für eine sekundäre Form der membranösen GN.

Die abschließende Diagnose lautet somit: Sekundäre membranöse GN im Stadium I–II im Rahmen einer replizierenden

chronischen HBV-Infektion. Was ist das optimale Management?

Therapie und Prognose

Die Hepatitis-B-assozierte membranöse GN kommt bei Kindern und Erwachsenen vor. Je jünger der Patient ist, desto besser sind die Chancen für eine Spontanremission. Bei Kindern kommt es bei 64% zu einer Spontanremission, und in über 95% der Fälle bleibt die Nierenfunktion erhalten [14]. Bei Erwachsenen führt die Krankheit in bis zu 25% zu einem Nierenversagen im Endstadium (ESRD) [5]. Daraus leitet sich auch die Therapienotwendigkeit ab. Als Option steht grundsätzlich eine antivirale Therapie mit IFNα oder Lamivudin zur Verfügung.

Unspezifische Immunsuppression. Die unspezifische Immunsuppression mit Kortikosteroiden mit bzw. ohne Cyclophosphamid hat in klinischen Studien keinen Erfolg gezeigt. Lai et al. [19] haben 8 Patienten mit HBV-assoziierter GN für 6 Monate mit Kortikosteroiden behandelt und mit 7 historischen Kontrollpatienten verglichen, die nur symptomatisch behandelt wurden. Drei von 8 Patienten in der Therapiegruppe und 2 von 7 in der Kontrollgruppe erreichten eine Vollremission des nephrotischen Syndroms. Die Patienten in der Therapiegruppe zeigten jedoch einen Anstieg der Virämie und des HBeAg im Serum, und 3 von 8 hatten eine transiente Leberdysfunktion (0 von 7 in der Kontrollgruppe). Ein ähnlich negatives Resultat wurde berichtet von 2 Patienten, deren HBV-assozierte membranöse GN mit Mycophenolatmofetil behandelt wurde, auch bei ihnen stieg die Virusreplikation an [29]. Von einer unspezifisch immunsuppressiven Therapie wird wegen fehlender Wirkung, aber gleichzeitigem Risiko von erhöhter Virusreplikation und verzögerter Serokonversion abgeraten.

Antivirale Therapie. Die antivirale Therapie mit Interferon (IFN) oder Lamivudin blockiert die Virusreplikation und entfernt somit die chronische Antigenexposition, welche für die Bildung von Immunkomplexen verantwortlich ist.

Lin et al. [20] behandelten 20 Patienten mit HBV-assoziierter membranöser GN

Nephrologe 2007 · 2:37–43 DOI 10.1007/s11560-006-0054-y
© Springer Medizin Verlag 2006

T. Fehr · A. Gaspert · Z. Varga · A. Bosshard · P. M. Ambühl
Hepatitis-B- und -C-assoziierte Glomerulonephritiden

Zusammenfassung

Virale Hepatitiden sind häufig mit extrahepatischen Manifestationen assoziiert. Bei der Hepatitis B ist die membranöse Glomerulonephritis (GN) die häufigste histologische Diagnose. Im Rahmen der Hepatitis C wird vorwiegend eine membranproliferative GN mit oder ohne gemischte Kryoglobulinämie beobachtet. Eine zentrale pathogenetische Rolle spielen Immunkomplexe (virale Antigene, antivirale Antikörper, bei Kryoglobulinämie auch Rheumafaktoren). Diese Komplexe werden in der Niere abgelagert und aktivieren Komplement, was schließlich zum Nierenschaden führt. Therapeutisch zentral ist die antivirale Therapie mit dem Ziel der Antigenelimination. Im Falle der Hepatitis B kann ei-

ne Therapie mit IFN α durchgeführt werden, alternativ mit Lamivudin. Eine immunsuppressive Therapie steht eher im Hintergrund. Bei der Hepatitis C ist die Standardtherapie IFN α in Kombination mit Ribavirin. Bei einer zusätzlichen Kryoglobulinämie besteht die Alternative einer Therapie mit Rituximab, bei schwerem Verlauf mit Plasmapherese, Steroiden und Cyclophosphamid. Bei vollständiger Elimination der Virusreplikation ist die Prognose dieser sekundären GN günstig.

Schlüsselwörter

Hepatitis B · Hepatitis C · Glomerulonephritis · Kryoglobulinämie · Interferon

Hepatitis B and C associated glomerulonephritides

Abstract

Viral hepatitis is often associated with extrahepatic manifestations, especially in the kidney. In the context of hepatitis B, membranous nephropathy is the most frequent diagnosis, whereas hepatitis C mainly causes membranoproliferative glomerulonephritis with or without cryoglobulinemia. In both cases, immune complexes containing viral antigens, antiviral antibodies and, in the case of cryoglobulinemia, also rheumatoid factors play a critical role in pathogenesis. They are deposited in the kidney and activate complement, which eventually leads to renal injury. Therefore, antiviral treatment is the most important approach having the goal of anti-

gen elimination. For hepatitis B, IFN α or alternatively lamivudine have been used. Immunosuppressive therapy is rarely needed. Hepatitis C is treated with IFN α and ribavirin. If cryoglobulinemia is present, rituximab can be used. In severe cases plasmapheresis, steroids and cyclophosphamide may be necessary. If antiviral therapy is successful with the complete elimination of viral replication, the prognosis of these secondary forms of glomerulonephritis is favourable.

Keywords

Hepatitis B · Hepatitis C · Glomerulonephritis · Cryoglobulinemia · Interferon

mit IFN α und verglichen sie mit 20 nur symptomatisch behandelten Patienten: In der Therapiegruppe waren nach 3 Monaten 100% der Patienten frei von Proteinurie, während in der Kontrollgruppe 50% noch immer eine nephrotische und 50% eine subnephrotische Proteinurie aufwiesen. In der Therapiegruppe erreichten 12 von 20 Patienten eine Serokonversion zu Anti-HBe nach 12 Monaten, in der Kontrollgruppe kein Patient. Ähnlich gute Resultate wurden bei einer Gruppe von schwarzen Kindern in Südafrika erreicht [6]. Damit kann die IFN-Therapie als Goldstandard für diese Krankheit gelten.

► Die IFN-Therapie kann als Goldstandard für diese Krankheit gelten

Als Alternative steht Lamivudin für die antivirale Therapie der Hepatitis B zur Verfügung. Zur Behandlung der HBV-assoziierten membranösen GN liegen jedoch nur einige Fallberichte sowie eine kleine kontrollierte klinische Studie vor. Täng et al. [31] behandelten 10 HBsAg-positive Patienten mit biotisch erwiesener membranöser GN mit Lamivudin und verglichen sie mit 12 historischen Kontrollpatienten, die lediglich eine symptomatische Behandlung erhalten hatten. Die Rate an Vollremissionen bezüglich der Proteinurie in der Therapiegruppe war 4 von 10 nach 6 und 6 von 10 nach 12 Monaten. Die entsprechenden Zahlen der Kontrollgruppe waren 1 von 12 und 3 von 12. Hinsichtlich des Kriteriums „Freiheit von ESRD“ nach 3 Jahren war das kumulative Ergebnis in der Therapiegruppe 100%, in der Kontrollgruppe 58%. Dieses Resultat zeigt eindeutig die günstige Wirkung von Lamivudin, obwohl die Substanz (bei fehlendem Direktvergleich) etwas weniger wirksam scheint als IFN α .

Zu neueren antiviralen Substanzen wie Adefovir oder Telbivudin liegen keine Daten für diese Krankheit vor.

HCV-assoziierte membranproliferative GN mit und ohne Kryoglobulinämie

Fallvignette

Eine 54-jährige Patientin (E.K.) wurde uns zur Abklärung eines subakut aufge-

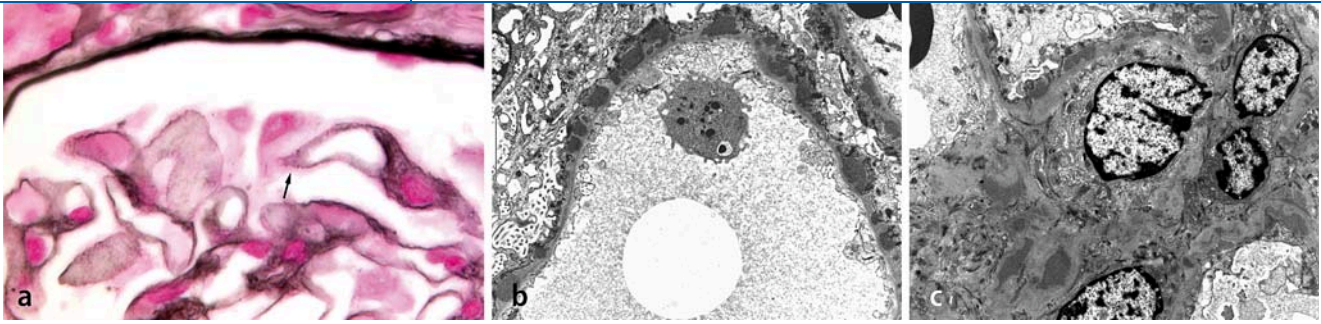


Abb. 1 ▲ HBV-assoziierte membranöse GN. **a** Lichtmikroskopie: Detailaufnahme der glomerulären Basalmembran, die an der äußeren Oberfläche diskret irregulär ist, einzelne „Löcher“ aufweist und einzelne sog. Spikes (Pfeil). (Silbermethenamin, Originalvergr. 400:1). **b** Elektronenmikroskopie: Unregelmäßig verteilte, unterschiedlich große subepitheliale elektronendichte Depots, teils mit benachbarter Basalmembranreaktion (Originalvergr. 4600:1). **c** Elektronenmikroskopie: subepitheliale und mesangiale elektronendichte Depots (Originalvergr. 4600:1)



Abb. 2 ▲ Unterschenkelulzera einer Patientin mit HCV-assoziiertem membranoproliferativem GN und gemischter Kryoglobulinämie

tretenen nephritischen Syndroms zugewiesen. Im Rahmen einer ophthalmologischen Untersuchung wegen eines beidseitigen Papillenödems war ein kombiniert nephritisches und nephrotisches Syndrom entdeckt worden. Die Patientin wies eine Hypertonie (172/84 mmHg) auf. Es wurde ein aktives Sediment mit Erythrozyturie (mit 30% dysmorphe Formen) und Proteinurie (8 g/24 h) festgestellt. Sonographisch waren die Nieren beidseits unauffällig. Die Nierenfunktion war mit einer Kreatininclearance von 85 ml/min nach Cockcroft leicht eingeschränkt.

Der Vorgeschichte entnehmen wir einen früheren i.v. Drogenabusus. In diesem Zusammenhang hatte sie sich eine HBV- und eine HCV-Infektion zugezogen.

Im Status fielen neben der Hypertonie ausgestanzte Knöchelulzera beidseits und eine Hyperpigmentierung im Unterschenkelbereich auf (■ Abb. 2).

Die virologische Diagnostik ergab einen Status nach Hepatitis B (HBsAg und HBV-DNA negativ, Anti-HBc-IgG positiv) und eine aktiv replizierende Hepatitis C (viral load 8.800.000 IE/ml). Es wurde deshalb eine kombinierte transjuguläre Leber- und Nierenbiopsie veranlasst, die folgende Befunde ergab. In der Leber eine chronische Hepatitis mit minimaler Aktivität und geringer Portalfibrose (Isak Score 1) sowie eine gemischt-tropfige Steatose, aber keine nekroinflammatorischen Läsionen. Die Nierenbiopsie ist in ■ Abb. 3 dargestellt. Die Lichtmik-

roskopie zeigte eine endokapillare Proliferation mit einem lobulierten Bild sowie Doppelkonturen der Basalmembran (■ Abb. 3a). Zusätzlich kamen intrakapillare hyaline Thromben zur Darstellung. In der Immunfluoreszenz wurden IgG-Ablagerungen gefunden, und die ultrastrukturelle Untersuchung zeigte subendotheliale elektronendichte Depots mit einer retikulären Substruktur.

Abschließend lässt sich somit die Diagnose einer membranoproliferativen GN Typ I mit intrakapillaren hyalinen Thromben bei replizierender chronischer Hepatitis C stellen. Die intrakapillaren Thromben sind typisch für eine gemischte Kryoglobulinämie, die auch laborchemisch nachgewiesen werden konnte (19,9 g/l) und die Ulzera der Patientin erklärt. Wie soll diese Patientin behandelt werden?

Therapie und Prognose

Wie eingangs erwähnt, spielt auch bei der HCV-assoziierten membranoproliferativen GN die persistierende Virusreplikation eine wichtige Rolle, und somit ist die antivirale Therapie wie bei der HBV-assoziierten GN ein wichtiges Standbein. Ohne Therapie ist die Prognose schlecht. Etwa 25% der Patienten erleiden einen raschen Abfall der Nierenfunktion, und weitere 50% haben mittel- bis langfristig eine leicht bis mittelschwer eingeschränkte Nierenfunktion [10]. Die Erfolge der antiviralen Therapie sind jedoch weniger gut als bei der HBV-assoziierten GN – insbesondere bei Vorliegen einer gemischten Kryoglobulinämie – und Rückfälle sind nach Absetzen sehr häufig. Aus diesem Grunde kommt der immunsuppressiven Therapie größere Bedeutung zu.

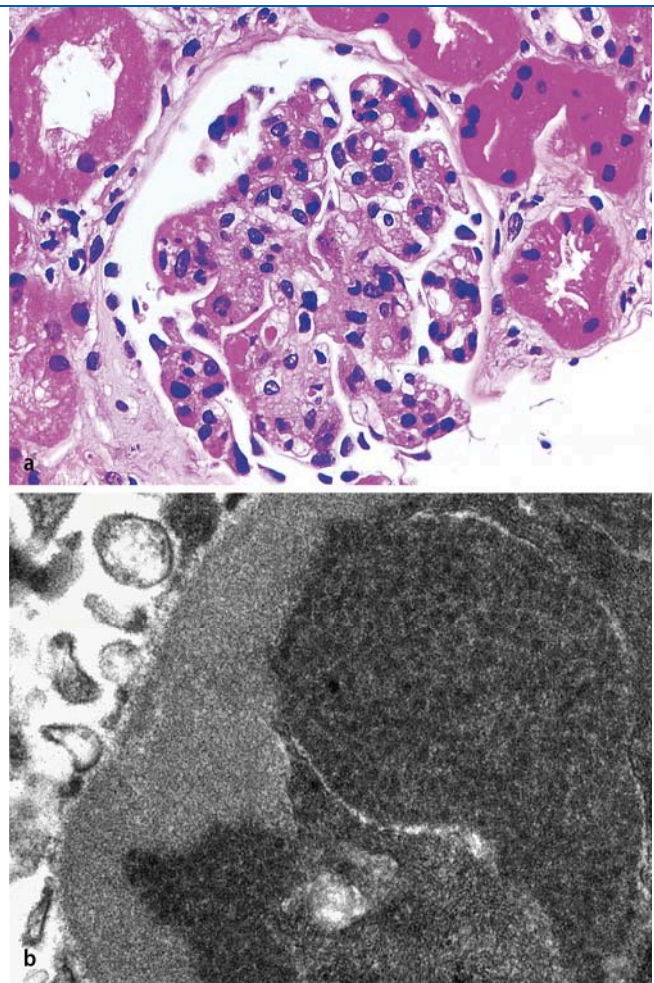
Antivirale Therapie. Die zwei ersten Studien zu IFN α haben ein besseres Outcome bezüglich der Nierenfunktion bei Patienten gezeigt, die virologisch angesprochen haben [17, 23]. In beiden Studien wurde jedoch eine hohe Rückfallrate nach Absetzen der Therapie beobachtet. In den letzten drei Jahren sind nun aber 3 Studien mit insgesamt 28 Patienten sowie einige Fallberichte publiziert worden, in denen eine kombinierte Therapie von IFN (standard oder pegyliert) und Ribavirin verwendet wurde, und deren Resultate bezüglich Rezidiven deutlich besser sind [2, 8, 27]. Die größte Studie (Alric et al. [2]) hat 25 Patienten mit kryoglobulinämischer membranoproliferativer GN untersucht: Alle erhielten zuerst eine Behandlung mit Prednison, Diuretika oder Plasmapherese. Bei 18 wurde dann eine Therapie mit pegyliertem IFN und Ribavirin durchgeführt (im Mittel für 18 Monate mit 6 Monaten Follow-up), 7 Patienten dienten als Kontrollgruppe. Zwölf der 18 behandelten Patienten waren anhaltende virologische Responder.

► Derzeit gilt die antivirale Therapie als Standard

Bei diesen Respondern kam es zu einem signifikanten Abfall der Proteinurie und der Kryoglobulinämie, während Non-responder und Kontrollen unverändert blieben. Keine Unterschiede zwischen den Gruppen gab es bezüglich Nierenfunktion während der relativ kurzen Beobachtungsdauer. Basierend auf den genannten 3 Studien gilt die antivirale Therapie momentan als Standardtherapie dieser Krankheit.

Immunsuppressive Therapie. Unterschiedliche Kombinationen von Steroiden, Cyclophosphamid und Plasmapherese zur Entfernung der Kryoglobuline im Kontext der HCV-assoziierten Kryoglobulinämie werden kontrovers diskutiert. Wenn sie nicht mit antiviraler Therapie kombiniert ist, kann eine solche Behandlung zwar die Komplikationen der Kryoglobulinämie verbessern, birgt aber gleichzeitig das Risiko eines Aufflammens der HCV-Infektion und einer Verschlechterung der HCV-assoziierten Lebererkrankung. Sie hat ihren Platz deshalb

Abb. 3 ► Nierenbiopsie derselben Patientin wie in Abb. 2. **a** Lichtmikroskopie: endokapillare Hyperzellularität im Glomerulum, lobuliertes Bild, einzelne refraktäre intrakapillare hyaline Thromben. (HE, Originalvergr. 200:1). **b** Elektronenmikroskopie: Hochauflösung der subendothelialen elektronendichten Immunkomplexe mit Substruktur. (Ultrastrukturelle Aufnahme, Originalvergr. 46.000:1)



in erster Linie bei schweren akuten Verläufen einer Kryoglobulinämie mit systemischer Vaskulitis und sollte später wenn möglich mit einer antiviralen Therapie kombiniert werden [11, 18].

Als neue Alternative zur Behandlung der kryoglobulinämischen membranoproliferativen GN wurde kürzlich Rituximab vorgeschlagen. Rituximab ist ein monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, der B-Zellen selektiv depletiert. Dies ist ein interessanter Ansatz zur Kontrolle der Kryoglobulinproduktion. Drei Studien mit 2, 6 und 5 Patienten mit kryoglobulinämischer membranoproliferativer GN wurden publiziert [25, 26, 32]. In allen wurde Rituximab als Monotherapie eingesetzt. Bei 12 von 13 Patienten wurde ein Rückgang der Proteinurie festgestellt, ebenfalls bei 12 von 13 blieb das Kreatinin stabil oder verringerte sich. Es wurden keine Hinweise auf eine erhöhte Virusreplikation gefunden. Schließlich wurde kürzlich eine Studie mit 7 nierentrans-

plantierten Patienten mit kryoglobulinämischer membranoproliferativer GN im Transplantat vorgestellt, die mit Rituximab behandelt wurden [4]. Bei allen Patienten wurde ein deutliches Ansprechen bezüglich Proteinurie und ein praktisches Verschwinden der Kryoglobuline beobachtet. Allerdings erlitten 2 Patienten schwere infektiöse Komplikationen (eine letale disseminierte Kryptokokkose, eine disseminierte HSV2-Infektion). Rituximab ist somit eine interessante Alternative zu Interferon bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit, muss aber im Kontext systemischer Immunsuppression mit Vorsicht eingesetzt werden.

Fazit für die Praxis

Die Therapieoptionen für die HBV-assoziierte membranöse und die HCV-assoziierte kryoglobulinämische membranoproliferative GN sind in ■ Tab. 2 zusammengefasst.

Alle Patienten mit hepatitisassozierten Glomerulonephritiden sollten eine symptomatische antihypertensive und anti-proteinurische Therapie erhalten (ACE-Hemmer oder AT₂-Rezeptorblocker, Diuretika). Im Übrigen sollten die Komplikationen eines allfälligen nephrotischen Syndroms (Hyperlipidämie, Hyperkoagulabilität, Hypogammaglobulinämie) wie bei den entsprechenden primären Formen behandelt werden.

Für die HBV-assoziierte membranöse GN kann IFNα als First-line-Therapie empfohlen werden. Bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit steht Lamivudin zur Verfügung mit möglicherweise etwas geringerer Wirksamkeit. Für neuere Substanzen liegen keine Daten vor. Von einer unspezifischen Immunsuppression wird abgeraten. Wenn diese jedoch unvermeidlich erscheint, sollte sie nur in Kombination mit einer antiviralen Therapie eingesetzt werden. Die Prognose der HBV-assoziierten membranösen GN ist bei erfolgreicher Suppression der Virusreplikation günstig.

Als First-line-Therapie der HCV-assoziierten kryoglobulinämischen membranoproliferativen GN in milden Fällen sollte eine antivirale Therapie mit IFNα und Ribavirin eingeleitet werden. Bei schwerem Verlauf mit rasch fortschreitendem Nierenversagen, schwerem nephrotischem Syndrom oder systemischer Vaskulitis kann eine immunsuppressive Therapie mit Plasmapherese, Prednison und eventuell Rituximab eingesetzt werden, gefolgt von einer antiviralen Therapie. Für Patienten mit Kontraindikation (z. B. Status nach Nierentransplantation) oder Unverträglichkeit von IFNα gibt es mit Rituximab nun eine neue alternative Therapie der Glomerulonephritis, die jedoch keinen Einfluss auf die HCV-Replikation und die HCV-assoziierte Lebererkrankung hat.

Korrespondierender Autor

PD Dr. T. Fehr



Klinik für Nephrologie, Universitätsspital
Rämistrasse 100, 8091 Zürich,
Schweiz
thomas.fehr@usz.ch

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindung mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Agnello V, Abel G (1997) Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 40 (11): 2007–2015
2. Alric L, Plaisier E, Thebaud S et al. (2004) Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J Kidney Dis* 43 (4): 617–623
3. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD (2002) Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann Hepatol* 1 (4): 192–195
4. Basse G, Ribes D, Kamar N et al. (2006) Rituximab therapy for mixed cryoglobulinemia in seven renal transplant patients. *Transplant Proc* 38 (7): 2308–2310
5. Bhimma R, Coovadia HM (2004) Hepatitis B virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol* 24 (2): 198–211
6. Bhimma R, Coovadia HM, Kramvis A et al. (2002) Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy in black children. *Pediatr Nephrol* 17 (6): 393–399
7. Blackard JT, Kemmer N, Sherman KE (2006) Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences. *Hepatology* 44 (1): 15–22
8. Bruchfeld A, Lindahl K, Stahle L et al. (2003) Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 18 (8): 1573–1580
9. Cacoub P, Saadoun D, Bouliere M et al. (2005) Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 43 (5): 764–770
10. D'Amico G (1998) Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 54 (2): 650–671
11. Fabrizi F, Colucci P, Ponticelli C, Locatelli F (2002) Kidney and liver involvement in cryoglobulinemia. *Semin Nephrol* 22 (4): 309–318
12. Fehr T, Bachmann MF, Bucher E et al. (1997) Role of repetitive antigen patterns for induction of antibodies against antibodies. *J Exp Med* 185 (10): 1785–1792
13. Germuth FG, Jr., Rodriguez E, Lorette CA et al. (1979) Passive immune complex glomerulonephritis in mice: models for various lesions found in human disease. II. Low avidity complexes and diffuse proliferative glomerulonephritis with subepithelial deposits. *Lab Invest* 41 (4): 366–371
14. Gilbert RD, Wiggelinkhuizen J (1994) The clinical course of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 8 (1): 11–14
15. Guillevin L, Mahr A, Callard P et al. (2005) Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)* 84 (5): 313–322
16. He XY, Fang LJ, Zhang YE et al. (1998) In situ hybridization of hepatitis B DNA in hepatitis B-associated glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 12 (2): 117–120
17. Johnson RJ, Gretsch DR, Couser WG et al. (1994) Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 46 (6): 1700–1704
18. Kamar N, Rostaing L, Alric L (2006) Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 69 (3): 436–439
19. Lai KN, Tam JS, Lin HJ, Lai FM (1990) The therapeutic dilemma of the usage of corticosteroid in patients with membranous nephropathy and persistent hepatitis B virus surface antigenaemia. *Nephron* 54 (1): 12–17
20. Lin CY (1995) Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. *Kidney Int* 47 (1): 225–230
21. Medina J, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R (2004) Hepatitis C virus-related extra-hepatic disease—etiopathogenesis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 20 (2): 129–141
22. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH (2003) Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 42 (4): 631–657
23. Misiani R, Bellavita P, Fenili D et al. (1994) Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 330 (11): 751–756
24. Palekar NA, Harrison SA (2005) Extrahepatic manifestations of hepatitis C. *South Med J* 98 (10): 1019–1023
25. Quartuccio L, Soardo G, Romano G et al. (2006) Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology (Oxford)* 45 (7): 842–846
26. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D et al. (2004) Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 19 (12): 3054–3061
27. Rossi P, Bertani T, Baio P et al. (2003) Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: long-term remission after antiviral therapy. *Kidney Int* 63 (6): 2236–2241
28. Sasso EH (2000) The rheumatoid factor response in the etiology of mixed cryoglobulins associated with hepatitis C virus infection. *Ann Med Interne (Paris)* 151 (1): 30–40
29. Sayarlioglu H, Erkoc R, Dogan E et al. (2005) Mycophenolate mofetil use in hepatitis B associated-membranous and membranoproliferative glomerulonephritis induces viral replication. *Ann Pharmacother* 39 (3): 573
30. Szymanski IO, Pullman JM, Underwood JM (1994) Electron microscopic and immunochemical studies in a patient with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia type II. *Am J Clin Pathol* 102 (3): 278–283
31. Tang S, Lai FM, Lui YH et al. (2005) Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. *Kidney Int* 68 (4): 1750–1758
32. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C et al. (2003) Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 101 (10): 3827–3834

Hier steht eine Anzeige

